

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Basel
[Direktor: Prof. Dr. E. Freudenberg].)

Über Alkaptonurie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Beat Sigg

von Basel



1950

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von

Prof. E. Freudenberg

Tag der Promotion: 7. November 1949



Boedeker hat 1859 zum erstenmal einen Fall von Alkaptonurie beschrieben. Seither wurde diese Stoffwechselstörung Gegenstand zahlreicher Untersuchungen über den intermediären Eiweißstoffwechsel. Es sind bis heute etwa 200 Fälle bekannt. Ein weiterer soll im Folgenden neben einer Zusammenfassung der wesentlichsten klinischen, physiologischen und biochemischen Gesichtspunkte beschrieben werden.

I. Klinik.

1. *Urinbefund bei Alkaptonurie.*

Unmittelbar nach Entleerung zeigt der Alkaptonharn nichts Besonderes. Nach Stehenlassen unter Luftzutritt verfärbt er sich tiefschwarz; er hinterläßt auf Wäsche schwer entfernbare dunkle Flecke. Es gibt auch Urine, die, frisch gelassen, schon Dunkel-färbung zeigen. Andere behalten einen mehr rötlichen Farbton bei. *Katsch* führt das auf Alkaptochrome zurück, die sich physiologischerweise im Körper aus Homogentisinsäure (= HS) mittels der Tyrosinase bilden (1). Saure Harne dunkeln im allgemeinen langsamer. Dieses verschiedene Verhalten erklärt, warum viele Alkaptonuriker erst spät oder gar nicht entdeckt werden.

2. *Dauer der Ausscheidung.*

Die Ausscheidung dauert meist lebenslänglich, wenn sie auch oft erst in späterem Alter entdeckt wird. Über den Zeitpunkt des ersten Auftretens ist nichts bekannt. Ein erstmaliges Erscheinen von HS im Verlauf des Lebens ist unbewiesen, obwohl Beobachtungen über vorübergehende Alkaptonurien bestehen.

3. Vorkommen von Alkapton.

Außer im Urin wurde HS im Liquor (0,1 mg%) und im Serum (3—4 mg%) gefunden, ebenso im Schweiß. In den Faeces wurde keine HS nachgewiesen.

4. Nachweis des Alkaptons.

Der Alkaptonharn besitzt reduzierende Eigenschaften. Er muß daher zur Differentialdiagnose gegenüber andern reduzierenden Substanzen, so vor allem Zucker, genauer identifiziert werden. Der Alkaptonharn gibt eine positive Fehlingsche Probe, reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Kälte. Mit dem Nylander-Reagens gibt er eine Dunkelfärbung, aber keinen schwarzen Niederschlag. Mit verdünnter FeCl_3 -Lösung kommt es zur vorübergehenden Blaufärbung (2). Er vergärt nicht und ist optisch inaktiv. Die Alkaptocyanprobe ergibt eine flüchtige Blaufärbung (3). Quantitative Bestimmungsmethoden beruhen auf der Fähigkeit, Ag-Lösungen zu reduzieren (4), auf der Jodtitration (5), auf kolorimetrischen Verfahren mit Arsenphosphorwolframsäure (6, 7).

5. Symptomatologie der Alkaptonurie.

Die Verfärbung des Urins ist oft die einzige Veränderung, die der Alkaptonuriker aufweist. In andern Fällen treten zum Teil schwere klinische Erscheinungen auf. Unter den subjektiven Beschwerden werden Dysurie und Blasentenesmen beobachtet (8, 9, 10). Enuresis scheint nicht kausal mit den Alkaptonuriefällen zusammenzuhängen, mit denen sie seltenerweise einmal zusammen auftritt (11). Fraglich ist auch der Zusammenhang zwischen Steinbildung in den ableitenden Harnwegen und der HS-Ausscheidung (12, 13). Häufig sind Pigmentierungen. Der Schweiß kann grünbläulich sein, mitunter auch rötlich-gelb. Man spricht von Chromhydrosis. Es zeigen dann besonders die Achselhöhlen eine schmutzigblaue Verfärbung. Das Ohrschmalz kann braunschwarz sein. Die blauschwarze Pigmentierung des Ohr- und Nasenknorpels soll pathognomonisch sein. Selten ist der Tarsalknorpel befallen. Häufiger findet man auf der Sclera pigmentierte Flecken, meist beidseitig und immer in der Lidspalte, d. h. im belichteten Teil. Thenar und Hypothenar können ebenfalls verfärbt sein, selten auch die Nägel.

Die pathologisch-anatomisch öfters beobachtete Pigmentierung der Trachea konnte intra vitam durch Laryngoskopie nicht festgestellt werden.

Bei langer Dauer der HS-Ausscheidung kommt es zur Pigmentablagerung in den Knorpeln, zur Ochronose (*Virchow*). Besonders die Gelenkknorpel werden in Mitleidenschaft gezogen. Es kommt zur Arthronosis deformans alcaptonurica, an der Wirbelsäule zur Spondylosis. Sogar gelenkferne Knochenabschnitte zeigen Aufhellung und Atrophie (14, 15, 16, 17). Entsprechend diesen Veränderungen klagt der mit Ochronose behaftete Alkaptonuriker über rheumatische Beschwerden, über Knieschmerzen und gestörte Gelenkfunktion, so daß klinisch alle chronischen Arthropathien differentialdiagnostisch abzugrenzen sind. Zur Ochronose führt nicht nur die endogene Alkaptonurie. Auch langdauernde Behandlung mit Karbolwasser zu Umschlägen führt zu Ochronose (18, 19, 20).

6. Therapie.

Die therapeutischen Versuche sind auf der Vermutung aufgebaut, daß bei der Alkaptonurie ein Leberschaden besteht, und daß Vitamin C ein Aktivator des Tyrosinabbaus ist. Der wiederholt versuchte «Leberschutz» mit Insulin und Dextrose versagte (21). Andere Autoren sahen nach Injektion von Leberpräparaten Erfolg, betonten aber vorsichtigerweise, daß verschiedene Präparate von verschiedener Wirkung seien (22). Über den Erfolg des Vitamin C sind die Meinungen geteilt (23, 24). Hingegen ist zu erwähnen, daß die bei Frühgeburten beobachtete Ausscheidung von Oxyphenylbrenztraubensäure durch Vitamin C behoben werden kann (25).

7. Prognose.

Die Prognose quoad vitam ist eine gute, quoad sanationem eine schlechte. Man wird dazu immer mit der Möglichkeit allenfalls schwer ochronotischer Erscheinungen rechnen müssen. Es wird auch beobachtet, daß ähnlich wie beim Diabetes eine erschwerte Heilung bestehender Infektionen und Eiterungen besteht.

8. Erbbiologie der Alkaptonurie.

Männer sind fast doppelt so häufig von Alkaptonurie befallen wie Frauen (26). Die Alkaptonurie ist familiär gehäuft. 43% der

Eltern sind blutsverwandt. Mit wenigen Ausnahmen leidet keines der Eltern eines Erkrankten an Alkaptonurie. Im allgemeinen erfolgt die Vererbung recessiv. Es handelt sich nicht um eine geschlechtsgekoppelte Eigenschaft; denn es gibt weibliche Nachkommen gesunder Eltern, was sonst nicht möglich wäre. Warum mehr Männer als Frauen befallen werden, ist nicht hinreichend bekannt.

Dominantes Auftreten ist sehr selten. Man nimmt an, daß sich das sonst recessive Gen einmal dominant verhalten kann, oder daß es zwei genetisch verschiedene Typen der Alkaptonurie gibt.

II. Pathophysiologie der Alkaptonurie.

Jede Steigerung der Eiweißzersetzung erhöht die HS-Ausscheidung, so eine vermehrte EW-Zufuhr, Verabreichung von Thyreoideahormon (27), auch fieberhafte Erkrankungen (28). Eiweißreduktion in der Nahrung senkt die Alkaptonausscheidung (29, 30, 31). Eine kohlehydratarme Kost vermindert nach den meisten Angaben die Ausscheidung ebenfalls (32, 33), andere bestreiten das (34). *Hürthle* macht allein den Glykogengehalt der Leber für die Größe der HS-Ausscheidung verantwortlich (36). Über die Verhältnisse bei ketogener Diät herrschen auch verschiedene Ansichten (34, 35).

Die Annahme, daß es sich bei der Alkaptonurie um einen Leberschaden handelt, wird wahrscheinlich gemacht durch die Untersuchungen von *Katsch* (37). Durch Einspritzungen von HS subcutan an Nichtalkaptonuriker mit verschiedenen Krankheiten zeigte sich, daß alle jene Leute, die HS nicht verbrennen können, lebergeschädigt sind (Malaria, Cirrhose, Icterus, Karzinom der Leber, Perniciosa). Es werden auch spontane Alkaptonurien beschrieben bei Cholangitis (38) und Lebercirrhose (39). Genaue Leberfunktionsprüfungen sind aber nicht gemacht worden. Die teilweise gerade gegenteiligen Resultate sind so zu erklären, daß für diese Stoffwechseluntersuchungen von den einzelnen Autoren ganz verschiedene Ausgangslagen verwendet wurden.

III. Zur Biochemie der Alkaptonurie.

Die Ausscheidung der HS wird durch Veränderung der Nahrung vermehrt bzw. verringert. Vermehrt wird sie durch eiweißreiche Diät. l-Tyrosin und l-Phenylalanin werden vom Alkapton-

uriker quantitativ als HS ausgeschieden. Nach Fütterung von d-Phenylalanin erscheint Phenylbrenztraubensäure. Die d-Formen liefern allgemein etwas weniger als die Hälfte der theoretischen Ausbeute an HS, was auf eine Racemisierung im Organismus zurückgeführt wird (40). Beim normalen Menschen erfolgt keine HS-Ausscheidung, wenn man ihm aromatische Aminosäuren verfüttert. Es gelang dies nur einmal bei Verabreichung von 50 g Tyrosin (41). Hingegen kann man bei Tieren durch wochenlange Verabreichung von l-Tyrosin und l-Phenylalanin vorübergehend HS im Urin erhalten (42, 43). Gaben von d,l-Tyrosin und d-Phenylalanin machten dabei keine Alkaptonausscheidung. Durchströmt man überlebende Leber mit Phenylalanin oder Tyrosin, so entsteht Acetessigsäure (44, 45). Aus diesen Versuchen geht hervor, daß im normalen Organismus die HS verbrannt wird. Sealock u. a. konnten an skorbutkranken Meerschweinchen zeigen, daß eine Fütterung mit l-Phenylalanin und Tyrosin zur Ausscheidung von p-Oxyphenyl-Brenztraubensäure und HS führte; die dem Phenylalanin und Tyrosin entsprechenden Ketosäuren wurden ebenfalls in HS übergeführt, während Phenylmilchsäure und p-Oxyphenyl-Milchsäure kein HS im Urin ergeben (46). Vom Phenylalanin führt auch über die Phenylbrenztraubensäure ein Abbauweg zur HS: Fölling u. a. zeigten das im Tierversuch: Gibt man Ratten l-Phenylalanin, in HCl gelöst, so scheiden sie Phenylbrenztraubensäure aus, gibt man es ihnen in NaOH gelöst, so scheiden sie Phenylbrenztraubensäure und HS aus (47). Aus diesen Tatsachen ergibt sich, daß der Hauptabbauweg der aromatischen Aminosäuren über die oxydative Desaminierung führt, und daß eine hydrolytische Desaminierung ein sehr selten beschrittener Nebenweg sein dürfte.

Die Ergebnisse werden unterstützt durch das Studium der der Alkaptonurie chemisch sehr nahestehenden Krankheiten, der Tyrosinosis und der Oligophrenia phenylpyruvica. Bei der Tyrosinosis erscheint im Urin p-Oxyphenyl-Brenztraubensäure, Tyrosin, p-Oxyphenyl-Milchsäure und Dioxyphenylalanin. Bei tyrosinfreier Diät wird nur Phenylbrenztraubensäure gefunden (48). Gibt man p-Oxyphenyl-Milchsäure, so erscheint nur wenig davon im Urin, aber gar kein Tyrosin und keine p-Oxyphenyl-Brenztraubensäure. Bei Verfütterung von Dioxyphenylalanin erscheint ebenfalls nur dieses allein im Harn. Liegt also bei der Alkaptonurie der Block bei der HS, die nicht mehr weiter verbrannt werden kann, so liegt die Störung bei der Tyrosinosis schon bei der p-Oxy-

phenyl-Brenztraubensäure. Diese wird, anstatt auf dem regulären Weg abgebaut zu werden, durch Hydrierung teilweise in p-Oxyphenyl-Milchsäure übergeführt; und gleichzeitig wird durch die Anhäufung von p-Oxyphenyl-Brenztraubensäure Tyrosin nicht weiter abgebaut, so daß dieses selbst im Urin auftritt. Bei der Oligophrenia phenylpyruvica liegt die Störung im Übergang von Phenylalanin zu Tyrosin. Daß ein solcher Übergang normalerweise stattfindet, ist einerseits dadurch bewiesen, daß mit Hilfe der Isotopenmethode Deuterophenylalanin in Deuterotyrosin verwandelt werden kann, anderseits dadurch, daß bei Tyrosinosis durch Phenylalaninfütterung Tyrosin im Urin erscheint. Die Bildung der Phenyl-Brenztraubensäure erfolgt wahrscheinlich über das d-Phenylalanin, denn man muß von der l-Form ungleich viel größere Mengen verfüttern als von der d-Form, um eine Phenyl-Brenztraubensäure-Ausscheidung zu erhalten (49).

Zwei Vitamine spielen eine große Rolle in diesen Abbau-systemen: Vitamin C und Vitamin B₁. Wie schon erwähnt, tritt im Tierexperiment bei Vitamin-C-Mangel Alkaptonurie auf, die durch Vitaminzufuhr prompt beseitigt wird. *Bates* zeigte im Tierversuch, daß hingegen ein Mangel an Vitamin B₁ die Erzeugung einer Phenylketonurie erleichtert, und eine Zuführung des entsprechenden Vitamins in massiven Dosen die Ausscheidung zurückdrängt. Vitamin B₁ als Bestandteil der d-Aminosäure-Oxydase hat aber therapeutisch nicht zum Erfolg geführt (50).

IV. Eigener Fall von Alkaptonurie.

1. Krankengeschichte:

Anamnese: Es handelt sich um ein 8jähriges Mädchen, das aus Schlesien stammt. Schwangerschaft und Geburt verliefen normal. Mit 7 Monaten fragliches Kopftrauma mit Bewußtlosigkeit. Das Kind habe sich in wenigen Tagen erholt. Nach der Geburt sei das Mädchen am ganzen Körper bräunlich verfärbt gewesen, besonders stark an den Fingernägeln, Ohren und Augenlidern. Die Haut sei trocken gewesen und habe sich abgeschilfert; nach 3 Monaten sei sie aber heller geworden, blieb jedoch empfindlich und entzündete sich leicht. Wäsche und Tücher, mit denen das Kind abgerieben wurde, hätten sich bräunlich verfärbt. Seit Geburt wurde ein heller Urin entleert, der an der Luft nachdunkelte. Als das Mädchen 1jährig war, wurde erstmals ärztlich die Alkaptonurie festgestellt. Die geistige Entwicklung sei normal erfolgt, aber das Mädchen sei nervös, ermüde rasch und leide an Parästhesien der Füße. Keine Polyurie, keine Pollakisurie, keine Tenesmen beim Wasserlösen.

Status: Es handelt sich um ein asthenisches, hochgewachsenes Mädchen. Die Haut ist rein und ohne Verfärbungen. Am Thorax finden sich die Residuen einer früheren Rachitis. Der klinische Befund der innern Organe zeigt keine Besonderheiten.

Im Röntgenbild sind Schädel und Handwurzelskelett normal gebildet. Der Augenhintergrund ist normal. Das Blutbild war außer einer vorübergehenden Eosinophilie von 8% ohne Besonderheiten. Die Blutsenkung ist mit 13/35/105 leicht erhöht. Die Takata-Reaktion war zweimal schwach positiv, das Weltmannsche Koagulationsband nicht verändert, die Galaktoseprobe und die Hayem-Kurve an der oberen Grenze der Norm. Die Moro-Probe war negativ.

2. Der Urinbefund.

Der Urin enthielt nach mehrfachen Untersuchungen keinen Zucker und kein Aceton. Eiweiß wurde hie und da spurweise nachgewiesen. Beim Stehenlassen dunkelte der Harn langsam nach, rasch aber, wenn Alkali zugesetzt wurde. Das Alkapton wurde quantitativ mit Hilfe der Jodtitration nach Metz bestimmt. Es ergab sich eine tägliche Ausscheidung von 3—4 g Homogentisinsäure. Qualitativ kann die HS nach neuer Methode einfach nachgewiesen werden, wenn man nach Ansäuerung des Harns einige Tropfen H_2O_2 und 2—3 Tropfen $CuSO_4$ -Lösung hinzufügt. Beim Schütteln wird der Urin dann augenblicklich tiefschwarz. Die Reaktion geht nicht mit Tryptophan, Tyrosin und Cystin. Wichtig ist, daß der Urin zuerst angesäuert wird, da sonst Täuschungen möglich sind.

Es wurde noch der Gehalt des Urins an Tyrosin und Phenylalanin nach der mikrobiologischen Methode von Dunn bestimmt¹. Dabei ergab sich aus den zwei Versuchsserien, daß beide genannten Aminosäuren im Harn des Alkaptonurikers stark vermindert vorhanden sind, während sich in einem Fall von Lebercirrhose eine starke Erhöhung der Werte zeigte (siehe Tabellen I und II).

TABELLE I.

Harn	Tyrosin/ccm	Phenylalanin/ccm
Kontrolle A Morgenurin	33	40
Kontrolle A Abendurin	27	33
Lebercirrhose Morgenurin	177	110
Lebercirrhose Abendurin	130	73
Alkaptonurin Morgenurin	8	ca. 2
Alkaptonurin Abendurin	9	ca. 2

¹ Die Bestimmung wurde im Physiologisch-chemischen Institut der Universität Basel unter der Leitung von P.D. Dr. O. Wiß vorgenommen.

TABELLE II.

Kontrolle B Morgenurin	30	75
Kontrolle B Abendurin	34	35
Hepatitis Morgenurin	12	70
Hepatitis Abendurin	15	20
Alkaptonurin Morgenurin	2—3	8
Alkaptonurin Abendurin	2—3	7

Aus den beiden Tabellen geht hervor, daß der Alkaptonuriker mit der Ausscheidung von Tyrosin und Phenylalanin spart. Diese Aminosäuren sind als Muttersubstanz der Homogentisinsäure notwendig. Man kann auch sagen, daß eine Verarmung an den genannten Aminosäuren eintritt, weil sie zur Bildung der HS vergebraucht werden.

Um festzustellen, ob die Leber des Alkaptonurikers die Benzoesäure als Hippursäure oder als Alkapton ausscheidet, wurde nach einer einmaligen Gabe von 4 g Natrium benzoicum die Hippursäure im Urin quantitativ bestimmt. Aus diesem Versuch ging hervor, daß die Alkaptonausscheidung auf die Verabreichung des Natriumsalzes der Benzoesäure nicht zunimmt, und daß dieses als Hippursäure ausgeschieden wird. Es liegt also keine Leberstörung vor, was die Synthese der Hippursäure aus Glykokoll und Benzoesäure in der Leber anbetrifft.

3. Therapie (vgl. Tabelle III).

TABELLE III.

Tag	Urinmenge	HS-Ausscheidung in g	Therapie
14./15. 5. 1949	740	2,79	keine
15./16. 5.	580	4,03	
17./18. 5.	820	3,38	
19./20. 5.	1050	3,84	
20./21. 5.	900	3,02	
21./22. 5.	870	4,02	
22./23. 5.	680	3,54	
23./24. 5.	850	3,46	folic acid 50 mg tg!.
24./25. 5.	1150	4,18	
25./26. 5.	910	3,63	
26./27. 5.	710	3,91	
27./28. 5.	880	3,84	
28./29. 5.	1000	4,45	
29./30. 5.	960	4,97	

2./3. 6.	830 (nur Nachturin)	2,86	} Ascorbinsäure 500 mg tgl.
3./4. 6.	1130	4,31	
4.-6. 6.	1730	3,56	
6./7. 6.	730	3,18	
7./8. 6.	970	4,23	
8./9. 6.	860	4,31	} Synkavit 4 Tabl. tgl.
12./13. 6.	1020	4,16	
13./14. 6.	1040	3,62	
14./15. 6.	790	4,05	
15./16. 6.	1150	3,96	
17./18. 6.	1200	3,38	} Heparglandol 2 ccm tgl.
18./19. 6.	960	3,75	
19./20. 6.	850	4,33	
20./21. 6.	990	3,95	
21./22. 6.	700	4,14	
22./23. 6.	690	2,41	} Na benzoicum 3 g
23./24. 6.	860	4,30	
24./25. 6.	1030	3,38	

Die Kontrolle der Alkaptonausscheidung im Urin während 7 Tagen ergab eine tägliche Menge von 2,8—4,0 g. Darauf wurden je 7 Tage Folic acid 50 mg täglich, dann anschließend ebensolange Ascorbinsäure 500 mg täglich verabreicht. Die Alkaptonausscheidung wurde dadurch nicht vermindert. Das gleiche Resultat zeigten Gaben von Synkavit — 4 Tabletten täglich während 4 Tagen —, und die anschließende Injektion von 2 ccm Heparglandol täglich, gleichfalls während 4 Tagen. Auch Natrium benzoicum zu 4 g täglich während 5 Tagen hat an der Menge der Alkaptonausscheidung nichts verändert. Somit ist in diesem Falle eine Therapie erfolglos geblieben, im Gegensatz zu verschiedenen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen (22, 23, 24, 25, 51). Wenn man nach den Gründen hierfür fragt, so ergibt sich ohne weiteres, daß die Bedingungen, unter denen der Tyrosinstoffwechsel in jenen Beobachtungen beeinflußt wurde, doch eben andere waren. Die Herabsetzung der Tyrosinausscheidungen skorbutischer Meerschweinchen läßt sich mit dem Versuch, eine konstitutionelle Homogentisinsäureausscheidung zu vermindern, nicht vergleichen. Das gleiche gilt von der Ausscheidung von Oxyphenylmilchsäure bei Frühgeburten. Die Verminderung der HS durch Leberpräparate ist aber auch von anderer Seite nicht bestätigt

worden. Es ist auch nicht zu erwarten, daß ein Zustand, bei dem eine Leberinsuffizienz nicht vorliegt, etwa durch Vitamin K beeinflusst werden könne. Da eine solche nicht besteht, wird auch Benzoessäure in normaler Weise in Hippursäure übergeführt.

Zusammenfassung.

1. Nach einem allgemeinen Überblick über die Klinik, die Pathophysiologie und die Biochemie der Alkaptonurie wird ein eigener Fall von Homogentisinsäureausscheidung bei einem 8jährigen Mädchen beschrieben.

2. Bei einer täglichen Ausscheidung von 3—4 g Alkapton ist der Gehalt an Tyrosin und Phenylalanin im Urin gegenüber den normalen Kontrollen stark vermindert; bei einer Lebercirrhose waren beide Aminosäuren im Urin bedeutend vermehrt. Natrium benzoicum erhöht die Alkaptonausscheidung nicht und wird als Hippursäure ausgeschieden.

3. Die Therapie mit Folic acid, Ascorbinsäure, Synkavit und Heparglandol erwies sich in vorliegendem Fall als erfolglos. Die Homogentisinsäureausscheidung wird durch diese Mittel nicht beeinflusst.

4. Ein Leberschaden ließ sich nicht nachweisen.

5. Es wird eine neue Probe auf Homogentisinsäure angegeben, bei welcher der mit Essigsäure angesäuerte Urin mit H_2O_2 - CuSO_4 -Lösung versetzt wird, worauf der Harn sich augenblicklich schwarzbraun verfärbt.

Summary.

1. After a general survey of the clinical picture, the pathological physiology, and the biochemistry of alkaptonuria a case of a girl of eight with alkaptonuria is described.

2. During a daily excretion of about 3-4 gm. of alkapton the urinary content of tyrosin and phenylalanin was found to be considerably reduced compared with that in normal controls; in a case of liver cirrhosis both these aminoacids were present in much larger quantities. Benzoate of sodium does not increase the alkapton excretion and is eliminated as hippuric acid.

3. Treatment with folic acid, ascorbic acid, Synkavit and Heparglandol was of no avail in this case. The alkaptonuria remained uninfluenced by these remedies.

4. No liver damage could be demonstrated.

5. A new test for alkapton is given. The urine is made acid with acetic acid, then CuSO_4 dissolved in H_2O_2 is added which in the positive urine produces a dark-brown colour.

Résumé.

1° Après un coup d'œil général sur la clinique, la physiopathologie et la biochimie de l'alcaptonurie, l'auteur rapporte un cas personnel d'élimination d'acide homogentisinique chez une fillette de 8 ans.

2° Par rapport aux taux normaux, la teneur de l'urine en tyrosine et en phénylalanine est très abaissée, 3 à 4 g. d'alcaptone étant éliminés quotidiennement ; dans une cirrhose hépatique, les deux acides aminés étaient nettement augmentés dans l'urine. Le benzoate de soude ne fait pas augmenter l'élimination d'alcaptone et est éliminé sous forme d'acide hippurique.

3° Dans le cas décrit, la thérapeutique par l'acide folique, l'acide ascorbique, le Synkavit et l'Héparglandol se montra inactive. L'élimination de l'acide homogentisinique ne fut pas influencée par elle.

4° On ne put mettre en évidence de lésion du foie.

5° L'auteur indique un nouveau test de l'acide homogentisinique : à de l'urine acidifiée par de l'acide acétique, on ajoute une solution de $\text{H}_2\text{O}_2\text{CuSO}_4$; l'urine prend immédiatement une coloration brun noirâtre.

Literatur.

1. G. Katsch: Münch. med. Wschr. 44, 1918. — 2. Wolkow und Baumann: Hoppe-Seylers Zschr. 15, 240, 244. — 3. Katsch und Németh: Biochem. Zschr. 120, 212 (1921). — 4. Baumann: Hoppe-Seylers Zschr. 16, 268 (1892). — 5. E. Metz: Biochem. Zschr. 190, 261 (1927) und Hoppe-Seylers Zschr. 193, 46 (1930). — 6. Katsch und Metz: Dtsch. Arch. klin. Med. 157, 143 (1927). — 7. Lanyar und Lieb: Hoppe-Seylers Zschr. 203, 135 (1931). — 8. Stange: Virchows Archiv 146, 86 (1896). — 9. Groß und Allard: Zschr. klin. Med. 64, 359 (1907). — 10. L. Mosonyi: Presse méd. 1939 I, S. 708. — 11. Winternitz: Münch. med. Wschr. 22, 1899. — 12. H. Boeminghaus: Zbl. Chir. 1943, 273. — 13. O. Bauer: Mitt. a. d. Grenzgebiet d. Med. u. Chir. 41, 1929. — 14. J. Bauer und Kienböck: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 40, 32 (1929). — 15. Diaz, Parra und Rodriguez-Miñón: Rev. Clín. españ. 2, 267. — 16. O. Rummert: Fortschr. Röntgenstr. 52, 497 (1935). — 17. Ehrlich: Röntgenpraxis 4, 865 (1932). — 18. V. Poulsen: Zieglers Beitr. 48, 437. — 19. V. Poulsen: Münch. med. Wschr. 7, 364 (1912). — 20. Oppenheimer und Kline: Arch. int. Med. 29, 732 (1921). — 21. Zoltan Lelkes:

Orv. Hetil. 1940, 356. — 22. Klein und Bloch: Klin. Wschr. 1936 II, 1684. — 23. Sealock, Ridgely und Morton Galdston: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 44, 580 (1940). — 24. Siehe 10. — 25. S. Levine, E. Marples und H. Gordon: Science 90, 620 (1939). — 26. Hogben, Worral und Zieve: Zit. nach d. Hdb. d. Erbbiologie d. Menschen (v. Bauer u. Hanhardt, Bd. IV). — 27. E. Schmieding: Mschr. Kinderheilk. 73, 216 (1938). — 28. Siehe 9. — 29. Lieb und Lanyar: Hoppe-Seylers Zschr. 186, 11 (1929). — 30. P. Sachs: Dtsch. Arch. klin. Med. 170, 344 (1931). — 31. G. Katsch: Dtsch. Arch. klin. Med. 127, 210 (1918) und 134, 59 (1920). — 32. Reinwein: Dtsch. Arch. klin. Med. 170, 325 (1931). — 33. M. Gavvazeni und Besozzi: Riforma med. 1932, 351. — 34. Diaz, Mendoza und Rodriguez: Klin. Wschr. 18, 965 (1939). — 35. J. Hach: in Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 42. Kongr. Wiesbaden 1930, 165. — 36. R. Hürthle: Zschr. klin. Med. 119, 19 (1931). — 37. G. Katsch: Hoppe-Seylers Zschr. 119, 1 (1932). — 38. Fr. Schiappoli: Riforma med. 1938, 331. — 39. Pedone: Osp. Bergamo 4, 175 (1935). — 40. Fr. Lanyar: Hoppe-Seylers Zschr. 275, 217 (1942). — 41. E. Abderhalden: Hoppe-Seylers Zschr. 77, 22 (1912). — 42. Fr. Lanyar: Hoppe-Seylers Zschr. 186, 119 (1929), 275, 225 (1942) und 278, 155 (1943). — 43. Papageorge und Howard B. Lewis: J. of biol. Chem. 123, 211 (1938). — 44. Embden: Beitr. chem. Physiol. Path. 8, 121 (1906). — 45. Edson: J. Biochem. 29, 2498 (1935). — 46. Sealock et al.: J. of biol. Chem. 140, 53 (1941) und 135, 251 (1940). — 47. A. Fölling und K. Cloß: Hoppe-Seylers Zschr. 254, 256 (1938). — 48. G. Medes: J. Biochem. 26, 917 (1932). — 49. Penrose: Lancet 1946, I, 950. — 50. R. M. Bates: J. ment. Sci. 85, 273 (1939). — 51. C. D. Gowan und Harry H. Gordon: Science 109, 332 (1949).

Zusammenfassende Werke über die Alkaptonurie.

Handbuch der innern Medizin, Bergmann-Staehelin, 1926, Kap. Stoffwechsel von Prof. Lichtwitz. — Handbuch der Physiologie und Physiopathologie, Bethe-Bergmann, Bd. 5, S. 851, 1928. — Diseases of Metabolism, G. Duncan, 1947. — Biochemistry of Diseases, Bodansky, 1947.